

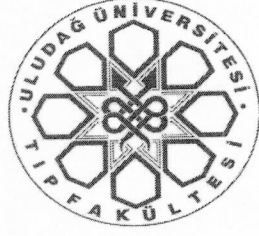
T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİTTE HASTALIK ŞİDDETİNİN VE NEKROZUN EKZOKRİN -
ENDOKRİN YETMEZLİKLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökhan GARİP

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2008



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTTE HASTALIK ŞİDDETİNİN VE NEKROZUN EKZOKRİN -
ENDOKRİN YETMEZLİKLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gökhan GARİP

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ekrem KAYA

Bursa - 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	ii
GİRİŞ.....	1
Tarihçe.....	1
Pankreas fizyolojisi.....	1
Akut pankreatitte etyoloji ve sınıflama.....	2
Akut pankreatitte patofizyolojik açıdan morfolojik değişimler.....	4
Akut pankreatitte klinik süreç.....	7
Akut pankreatit sonrası fonksiyonel değişimler.....	7
Pankreas fonksiyon testleri.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
İSTATİSTİKİ ANALİZ.....	14
BULGULAR.....	15
Hastalara ait özellikler.....	15
Akut pankreatit sonrası ekzokrin disfonksiyon.....	16
Akut pankreatit sonrası endokrin disfonksiyon.....	19
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	21
KAYNAKLAR.....	26
SUBJEKTİF KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU.....	30
TEŞEKKÜR.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	32

ÖZET

Akut Pankreatit sonrası geç dönemde hastalık şiddetinin, nekrozun, nekroz oranının ve lokalizasyonunun organın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlara etkisinin araştırılmasıdır. Mart 2003 - Ekim 2007 tarihleri arasında Akut Pankreatit tanısı ile tedavi edilmiş ve üzerinden 6 ay süre geçmiş olan 109 hasta çalışmaya dahi edildi. Hastalar hastalık şiddetine, nekroz oranına ve lokalizasyonuna göre sınıflandırıldı. Ekzokrin fonksiyon değerlendirmesi için subjektif klinik değerlendirme ve dışkıda ELISA ile Fekal Pankreatik Elastaz - I (FPE - I) çalışıldı. Endokrin fonksiyon değerlendirmesi için de Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapıldı. Hastalık şiddeti, organda nekroz varlığı, nekrozun oranı ve lokalizasyonu ile ekzokrin ve endokrin disfonksiyon arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların 58' i erkek, 51' i kadın olup yaş ortalaması 56.5 ± 15.7 idi. % 35.8' i Ağır Akut Pankreatit (AAP) olan hastaların % 27.5' inde pankreasta nekroz vardı. Hastaların %13.7' sinde ekzokrin disfonksiyon tespit edildi (AAP' te % 17.9, Hafif Akut Pankreatitte % 11.4). Hastaların % 34.7' sinde endokrin disfonksiyon tespit edildi. FPE - I düzeyi AAP' te, Nekrotizan Akut Pankreatit' te (NAP) ve pankreas baş lokalizasyonunda nekrozu olan hastalarda diğerlerine göre düşüktü (sırası ile ; 330 ± 170 , 292 ± 178 ve 189 ± 82 $\mu\text{g} / \text{g}$ dışkı) ($p < 0.05$). Nekrozektomi yapılan hastaların % 40' ında ekzokrin disfonksiyon görüldü. Endokrin disfonksiyon AAP ve NAP' li hastalarda diğerlerine göre daha belirgindi (sırası ile % 56.4 ve % 66.6) ($p < 0.001$). Nekrozektomi yapılan hastaların ise tamamında endokrin disfonksiyon saptandı. AAP' li, NAP' li, nekrozektomi uygulanmış ve pankreas baş kesiminde nekroz saptanan hastalar uzun dönemde pankreas fonksiyonları açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, ekzokrin disfonksiyon, endokrin disfonksiyon, pankreas fonksiyon testleri, pankreatik nekroz.

SUMMARY

THE EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF THE SEVERITY OF DISEASE AND NECROSIS WITH EXOCRINE - ENDOCRINE INSUFFICIENCY IN ACUTE PANCREATITIS

Evaluation of the impact of the acute pancreatitis on pancreatic exocrine and endocrine functions in the long term, according to severity of the illness, necrosis, necrosis ratio and localization. 109 patients, who were diagnosed and treated as Acute Pancreatitis between March 2003 - September 2007 with at least 6 month follow - up included in the study. Patients were classified according to severity of the illness, necrosis ratio and localization. For exocrine function evaluation; subjective clinical evaluation and Faecal Pancreatic Elastase - I (FPE - I) with ELISA in the stool were studied. For endocrine function evaluation, Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) were completed. The correlation of illness severity, organ necrosis, necrosis ratio and localization with exocrine and endocrine dysfunction were searched. There were 58 male, 51 female patient and mean age was 56.5 ± 15.7 . Of the patients; 35.8 % were Severe Acute Pancreatitis (SAP) and 27.5 % had pancreatic necrosis. Exocrine dysfunction was identified in 13.7 % of the patients (17.9 % were SAP, 11.4 % were Mild Acute Pancreatitis). 34.7 % of the patients had endocrine dysfunction. Patients with SAP, Necrotizing Acute Pancreatitis (NAP) and pancreatic head necrosis, FPE - I levels were relatively low. (Respectively 330 ± 170 , 292 ± 178 , 189 ± 82 $\mu\text{g} / \text{g}$ stool) ($p < 0.05$). 40 % of the patients who had necrosectomy were with exocrine dysfunction. Endocrine dysfunction was more significant in patients with SAP and NAP (Respectively 56.4 % and 66.6 %) ($p < 0.001$). There was endocrine dysfunction in all of the patients who had necrosectomy. Patients with SAP, NAP, pancreatic head necrosis and necrosectomy should be pursued for pancreatic functions in the long term.

Keywords: Acute pancreatitis, exocrine dysfunction, endocrine dysfunction, pancreas function test, pancreatic necrosis.

GİRİŞ

Tarihçe

Pankreas bezi, üst abdomen lokalizasyonlu ve retroperitoneal alanda yer alan, glukoz metabolizması ve sindirimde görevli bir organdır. Tarihte ilk kez Herophilus tarafından M.Ö 300' lerde tanımlanmış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (1). Akut Pankreatit (AP) tanımı ilk kez 1579' da Pare tarafından yapılmıştır. Ancelet 1856' da, AP, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlamasını yapmıştır (2). 1889 yılında Reginald Fitz AP' in ve komplikasyonlarının ilk kez doğru tanımlamasını yapmış ve hastalığın sistematik analizini (hemorajik, süpüratif, gangrenöz, dissemine yağ nekrozu) yapan ilk kişi olmuştur. 1901 yılında Opie, safra taşları ile AP arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (3). Elman 1929' da serum amilaz düzeyi ile AP arasındaki ilişkiyi göstermiştir. 1940'lardan sonra biyokimyasal parametreler daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve AP' in karın ağrılarının sık rastlanan sebeplerinden birini oluşturduğu raporlanmıştır (4).

Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Ağırlığının yaklaşık % 80' lik kısmı ekzokrin fonksiyonu, geri kalan % 20' lik kısmı ise endokrin fonksiyonu yerine getirmektedir (5). Organın endokrin sekresyonu yaşamın devamı için gerekli olup, hormonlar (insülin, glukagon ve somatostatin) Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleri ile birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

• β - hücreleri: Adacıkların % 60 - 80' ini oluşturur ve insülin salgırlarlar. β - hücrelerinin gelişimi, korunma ve devamlılığı ya da β - hücre kitlesinin ekspansiyonundaki defektler bozulmuş glukoz metabolizması ve DM (Diabetes Mellitus) ile sonuçlanır (6).

• α - hücreleri: Adacıkların % 10 - 20' sini oluşturur ve glukagon salgırlarlar.

• Δ - hücreleri: Adacıkların yaklaşık % 10' unu oluşturur ve somatostatin salgırlarlar (7).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinustur ve günde ortalama 1500 - 2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0 - 8.3) salgısı vardır. Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin (protein, karbonhidrat ve yağlar) sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteolitik enzimler tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz' dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere, karboksipolipeptidaz ise peptidleri aminoasitlere parçalar. Nükleazlar, nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim olan amilaz, karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Yağ sindiriminden sorumlu enzimler ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır (8).

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini de sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlarlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve tripsin aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta AP gelişebilir (8).

Akut Pankreatitte Etyoloji ve Sınıflama

AP, değişik klinik formda karşılaşılabilen kompleks bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık % 20' sind e organda nekroz vardır. Hastaların bir

bölümünde fulminant klinik gidiş gözlenir, hastalık Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) ve Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS) şeklinde komplike olabilir. Etyolojide çok çeşitli faktörler olsa da, olguların % 80' inden fazlası bilier (safra taşına sekonder pankreatikobilier obstruksiyon) ve alkol orijinlidir (9). Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi (ERCP), ilaçlar, hiperlipidemi, gebelik, travma vb. diğer etyolojik faktörlerdir. Olguların yaklaşık % 10 - 15' inde etyolojik faktör bulunamaz ve bu olgular da idiopatik olarak adlandırılır. Etyolojik faktörler Tablo - 1' de gösterilmiştir.

Tablo - 1: Akut pankreatitte etyolojik faktörler (9).

Mekanik	Toksik ve Metabolik	Diğerleri
Safra Taşları	Alkol	İskemi
Pankreatik Obstruksiyon	Hiperlipidemi	İatrojenik Yaralanma
Pankreatik Divisium	Hiperkalsemi	Enfeksiyon
Oddi Sfinkter Disfonksiyonu	İlaçlar	Hereditör
Ampuller Obstruksiyon	Akrep Zehiri	Otoimmün
Travma		Kistik Fibrozis
Konjenital Malformasyonlar		

Hastalığın klinik değerlendirilmesinde kullanılan Atlanta sınıflaması genişçe kabul görmüş, güvenilir bir sınıflamadır. Bunun dışında AP' te günümüzde kabul görmüş başka sınıflamalar da mevcuttur. Beger sınıflaması buna örnektir. Tablo - 2' de Beger ve Atlanta sınıflaması gösterilmiştir.

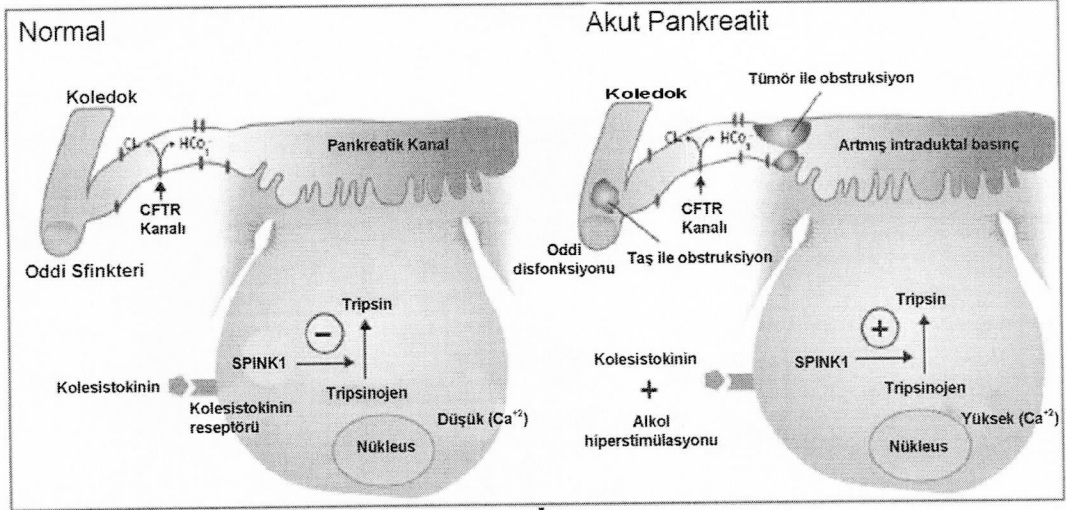
Tablo - 2: Beger ve Atlanta sınıflaması (10).

Beger Sınıflaması	Atlanta Sınıflaması
1- Ödematöz tip	1- Hafif tip
2- Nekrotizan tip a) Steril b) Enfekte	2- Ağır tip a) Steril b) Enfekte
3- Pankreas Absesi	3- Pankreas Absesi
4- Pseudokist	4- Pseudokist
	5-Peripankreatik Sıvı

Aslında her iki sınıflama arasında belirgin bir fark yoktur. Atlanta klasifikasyonunun literatüre kattığı tek yenilik "hafif" ve "ağır" terimleri olup hastalığın klinik özelliklerini yansıtır (10). Diğer yandan her iki sınıflamanın da eksik yanları vardır. Mesela Atlanta klasifikasyonunda oranı ne olursa olsun nekroz varlığında hastalık ağır olarak sınıflandırılmakta ancak klinik yansıma her zaman bu şekilde olmamaktadır. Yine hiç nekrozu olmayan hastalarda ağır klinik formlara (SIRS vs.) rastlanmaktadır. Çünkü AP bir mediatör hastalığı olup organda hiç nekroz olmadan da bu mediatörler salınabilmektedir. Diğer yandan bu mediatör salınımı devam ettiğinde başlangıçta nekroz olmayan olgularda ileriki günlerde nekroz ortaya çıkabilmektedir.

Akut Pankreatitte Patofizyolojik Açıdan Morfolojik Değişiklikler

Tartışmalara rağmen birçok araştırmacı AP' e yol açan esas sebebin; pankreatik asiner hücrede düzensiz tripsin aktivasyonu olduğuna inanmaktadır (Şekil - 1).

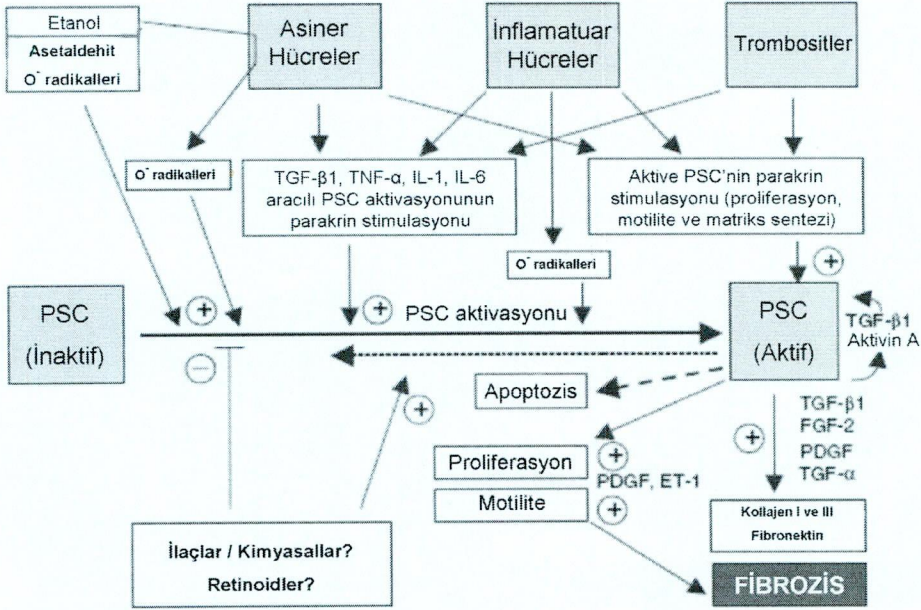


SPINK1: Serin proteaz inhibitör - Kazal tip 1; CFTR: Kistik fibrozis transmembran iletim regülatör geni

Şekil - 1: Akut pankreatitte patofizyoloji (11).

Pankreas içindeki enzim aktivasyonu sürecinin tetiğini çeken başlıca faktörler safra taşları ve alkol alımıdır. Tripsinojen aktivasyonunu engelleyen ya da tripsin aktivitesini azaltan intrasellüler koruyucu mekanizmalar ortadan kalktığına AP gelişir. Bu koruyucu mekanizmalar; tripsinin inaktif bir enzim olan tripsinojen şeklinde sentezi, aktive olmuş tripsinin otolizisi, spesifik tripsin inhibitörünün sentezi (SPINK1) ve düşük iyonize Ca^{+2} konsantrasyonudur (11). Tripsinojen aktivasyonu sonrası, asiner hücre içindeki tripsin, çeşitli enzimler (örneğin; elastaz ve fosfolipaz A2), kompleman ve kinin sistemi aktive olur (12). Buna ek olarak nötrofil, makrofaj ve lenfositlerden lokal mediatörlerin salınımı (örneğin; IL - 1, IL - 6 ve IL - 8) sonucu enflamasyon başlar. Bunlara ilaveten diğer enzimlerin de salınımı sonucu gelişen endotelial hücre aktivasyonu lökositlerin transendotelial migrasyonuna olanak verir (13). Organlarda azalmış oksijen dağılımı ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin üretimi de hasara katkıda bulunur (14). Böylece hastalığı tetikleyen başlangıç faktöründen ilişkisiz olarak pankreatik hasarın şiddetini asiner hücre hasarı, enflamatuvar ve endotelial hücrelerin aktivasyonu belirler. Bu sürecin ardından lokal komplikasyonlar (enfekte nekroz, psödokist, pankreatik ve peripankreatik abse) gelişebilmekte, pankreastan ya da ekstrapankreatik organlardan (örneğin; Karaciğer) çeşitli mediatörlerin salınımı sonucu uzak organ hasarı (örneğin; Akciğer hasarı)

meydana gelebilmektedir (15). AP' te patofizyolojik diğer bir süreç ise geç dönemde oluşan pankreatik fibrozistir. Pankreatik fibrojenesis'in biyolojisi şekil - 2' de gösterilmiştir.



Şekil - 2: Pankreatik fibrojenesis'in biyolojisi (16).

TGF - β 1: Transforming Growth Faktör - β 1; TNF - α : Tümör Nekrozis Faktör - α ; IL - 1: İnterlökin - 1; IL - 6: İnterlökin - 6; PSC: Pankreatik Stellate Hücre; FGF - 2: Fibroblast Growth Faktör - 2; PDGF: Platelet Derivating Growth Faktör; TGF - α : Transforming Growth Faktör - α ; ET - 1: Endotelin - 1:

Pankreatik fibrojenesisin patogenezdaki rolünün değeri son yıllarda kavranmıştır. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada akut ve kronik pankreatitteki fibrojenesisde Pankreatik Stellate Hücrenin (PSC) santral rolü ile ilgili güçlü kanıtlar mevcuttur (16). PSC, normal pankreasta periasiner ve interlobüler alanda bulunur. Pankreastaki tüm hücrelerin yaklaşık % 4' ünü oluşturur. Normalde inaktif formda bulunan PSC, oksidatif stres ile stimüle olduğunda myofibroblast benzeri aktif PSC formuna döner. Aktive olmuş PSC, ekstrasellüler matris, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve enflamatuvar sitokinlere yanıt veren kemokinlerin üretiminde rol oynar (16,17). Aslında pankreatik fibrozis; asiner hücre hasarı, nekroz, inflamatuvar süreç (makrofaj aktivasyonu, trombosit agregasyonu, büyüme faktörleri ve

reaktif oksijen ürünlerinin salınımı), PSC aktivasyonu, ekstrasellüler matriks sentezi stimülasyonu ile birlikte başlayan dinamik ve karışık mekanizmalar sonucunda gelişmektedir. Sonuçta pankreasta akut enflamasyon sonrası onarım süreci sentez ve ekstrasellüler matriks depozisyonu ile birlikte hücre proliferasyonu olmakta ve fibrozis gelişmektedir.

Akut Pankreatitte Klinik Süreç

Hastaların % 80 - 90' ında klinik tablo hafiftir. Hafif enflamasyon, düşük mortalite ve morbidite ile birlikte. Bu hastalarda klinik tablo 3 - 4 gün içerisinde normale döner (18). AP sonrası glandda belirgin hasar hastaların yaklaşık % 20 - 30' unda ve ilk haftada meydana gelir. Bu hastalarda Ağır Akut Pankreatit (AAP) gelişir ve hastalık yüksek bir mortalite hızı (yaklaşık % 30) ile seyredebilir (19). Klinik gözlemler pankreatik nekroz varlığında lokal, sistemik komplikasyonların ve mortalitenin arttığını göstermektedir (18). Klinik süreçte nekrozun varlığı kadar oranı da önemlidir. % 50 ve daha fazla nekroz varlığında lokal ve sistemik komplikasyonların anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (20).

Akut Pankreatit Sonrası Fonksiyonel Değişimler

AP sonrası endokrin ve özellikle ekzokrin disfonksiyonlar hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur (21,22). 1963 Marseille sempozyumunda atak sonrası pankreatik fonksiyonların tamamen iyileştiği şeklinde bir konsensus oluşmuştu (23). Ancak Mitchell ve ark.nın 1983' de yayınladıkları AAP' li ve Hafif Akut Pankreatitli (HAP) 30 hastalık çalışmasında, hastaların tamamında erken dönemde ekzokrin yetmezliğin görüldüğü, takip sürecinde 12 ay sonra hastaların ancak % 80' inde tam iyileşmenin olduğunu bildirmesi üzerine bu düşünce değişmiştir (24). Ardından 1984 Marseille sempozyumunda endokrin ve ekzokrin fonksiyonun akut atağı takip eden süreç ve organdaki hasarın derecesine bağlı olduğu bildirilmiş, komplikasyon olmadığında ve etyolojik faktör ortadan kaldırıldığında pankreatik fonksiyonların birkaç ay içinde geriye

döndüğü belirtilmiştir (25). Karşıt çalışmalarda ise pankreatik disfonksiyonun normale dönmediği bildirilmiştir (26 - 28). Günümüzde gelinen nokta; kesin olmamakla birlikte nekroz ve cerrahiye gereksinim olmadığında pankreatik fonksiyonların tamamen düzeldiği yönündedir (29).

Fonksiyonel bozuklukların derecesi ile atağın şiddeti, nekrozun genişliği ve etyoloji arasında doğru ilişki olduğunu çalışmalar göstermiştir (29 - 31). Marotta ve ark. Hafif Akut Bilier Pankreatit sonrası hastaların % 30' unda ekzokrin yetmezlik olabileceğine işaret etmiştir. Bozkurt ve ark. % 85 oranında, Boreham ve ark. ise % 86 oranında AAP sonrası ekzokrin yetmezlik geliştiğini göstermiştir. Yine Boreham ve ark.nın çalışmasında HAP sonrası bu oran % 13 olarak bulunmuştur (23). Ibars ve ark.nın çalışmasında 63 hastada atak sonrası 1. 6. ve 12. aylarda endokrin fonksiyonlar açısından AAP ve HAP' li hastalar arasında fark olmadığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada ekzokrin disfonksiyon da hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilememiştir (29). Etiyoloji ile pankreatik fonksiyonel yetersizlik arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir, burada dikkat çeken etyoloji alkoldür (27).

Tablo - 3' de çeşitli çalışmalarda ekzokrin disfonksiyon oranları, hastaların takip zamanları ve olgu sayıları görülmektedir.

Tablo - 3: Akut pankreatitte takip eden süreçte ekzokrin yetmezlikle ilgili klinik çalışmalar (35).

Yazar	Takip Zamanı	Olgu Sayısı	Ekzokrin Fonksiyon
Ibars (29)	1,6 ve 12 ay	63	Normal fonksiyon
John (32)	Ortalama 9.3 ay	136	% 31 anormal fonksiyon
Bozkurt (33)	1,12 ay (grup 1), 18 ay (grup 2)	53	% 80 - 85 anormal fonksiyon
Seidensticker (28)	Ortalama 38 ay	38	% 29 anormal fonksiyon
Tsiotos (34)	Ortalama 5 yıl	44	% 50 anormal fonksiyon
Andersson (35)	1 yıl / ortalama 1.5 yıl	54	% 41 anormal fonksiyon / % 17 anormal fonksiyon
Appelros (36)	Ortalama 7 yıl	79	% 11 ağır disfonksiyon

Tabloda görüldüğü gibi çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun sebebi hasta popülasyonunun homojen olmaması, disfonksiyon tayininde farklı metodolojilerin kullanılması ve etyolojik ayrımın yapılmamış olması olabilir.

AP sonrası endokrin disfonksiyonun gelişmesinde β - hücre kaybı açık bir sebep iken çalışmalar insülin rezistansının da buna katkıda bulunduğunu göstermektedir (36 - 38). Değişik çalışmalarda AP sonrası endokrin disfonksiyon % 15 - 35 oranında bildirilmektedir (30,36,38). AP' te çeşitli çalışmalarda endokrin disfonksiyon oranları Tablo - 4' de gösterilmiştir.

Tablo - 4: Akut pankreatitte klinik çalışmalardaki endokrin disfonksiyon oranları

Yazar	Olgu Sayısı	Endokrin Disfonksiyon
Kaya ve ark. (39)	199	% 24
Malecka-Panas ve ark. (38)	82	% 20,7
Appelros ve ark. (36)	79	% 24
Tsiotos ve ark. (34)	72	% 22
Symersky ve ark. (30)	44	% 35
Sabater ve ark. (40)	39	% 75 (hastalar nekrozektomili)
Buscher ve ark. (37)	20	% 55 (hastalar nekrotizan pankreatit)
Bavare ve ark. (21)	18	% 72 (hastalar nekrozektomili)

Pankreas Fonksiyon Testleri

Ekzokrin pankreatik fonksiyon direk ve indirekt testler ile değerlendirilmektedir. Stimulasyon (sekretin, kolesistokinin ve analogları) ile pankreatik sekresyonun uyarılması sonucu uygulanan direkt testler duodenal entübasyonu içermektedir. Sekretin ile pankreatik stimulasyon sonrası aspire edilen duodenal içeriğin analizi ekzokrin pankreatik yetmezlik tanısında altın standart bir yöntemdir. Ancak bu testler kompleks ve invaziv test yöntemleridir ve hastaya getirdiği yük de inkar edilemez (41). Bu nedenle günümüzde daha pratik testlerin kullanımı tercih edilmektedir.

Pankreatik elastaz I, insanlarda pankreas spesifik bir proteazdır ve intestinal transit sırasında minimal bozulmaya uğrar. Fekal Pankreatik Elastaz - I (FPE - I) ile pankreatik sıvıda amilaz, lipaz ve tripsin düzeyleri arasında hem kontrol grubu hem de pankreatitli hastalarda olağanüstü bir korelasyon vardır (42,43). Günümüzde ekzokrin disfonksiyonun tespiti için Amerika Birleşik Devletlerinde referans laboratuvarlarında FPE - I kullanılmaktadır.

Görüldüğü gibi AP sonrasında ekzokrin ve endokrin disfonksiyon gelişimi hakkındaki raporlar çelişkilidir. Ayrıca AP sonrasında potansiyel olarak ortaya çıkabilecek ekzokrin disfonksiyonun tedavisi için dışarıdan enzim desteği verilmesi konusunda da görüş birliği olmadığı bilinmektedir (23). Çalışmamızda AP sonrasında klinik hastalık şiddeti ve nekroz düzeyi ile

pankreatik disfonksiyon araştırılması ve ekzokrin enzim desteğinin gerekip gerekmediği konusuna ışık tutulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Mart 2003 - Ekim 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına AP nedeni ile başvuran 216 hasta değerlendirildi. 16 hasta AP atağı sonrası ex oldu. 36 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. 55 hastaya da adres ve telefon değişikliği sebebiyle ulaşılamadı. Geri kalan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik değerlendirme; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, biyokimyasal metodlar (pankreatik enzim düzeyi özellikle serum ve idrarda amilaz tayini, lökosit sayısı, Karaciğer fonksiyon testleri vb.) ve radyolojik inceleme (Ultrasonografi ve atak başlangıcından 72 saati geçmiş olan hastalarda Bilgisayarlı Tomografi) ile, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ise Appache II skoru kullanılarak yapıldı. Apache II skoru ≥ 8 olan hastalar AAP, < 8 olan hastalar HAP olarak kabul edildi. HAP tanısı alan hastalara sadece destek sıvı tedavisi, AAP tanısı alan hastalara ise agresif sıvı resusitasyonu, nutrisyonel destek (TPN, enteral ya da her ikisi birlikte) ve antibiotik profilaksisi (kinolon veya karbapenem grubu antibiotikler) uygulandı.

Hastaların tüm klinik, biyokimyasal, radyolojik ve klinikopatolojik verileri prospektif şekilde önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. AP tanısı almış, tanı üzerinden 6 ay ve daha fazla süre geçmiş ve yaşayan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Tanı üzerinden 6 aydan daha kısa süre geçmiş olan ve ölen hastalar çalışma dışı bırakılmış oldu.

Çalışma ile ilgili Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi lokal etik kurul onayı alındı (Tarih: 11 Eylül 2007, No: 2007 - 14 / 64). Etik kurul onayının alınmasının ardından Uludağ Üniversitesi Proje Araştırmaları Fonuna başvuruldu ve çalışma için gerekli FPE - I ELISA kiti için talepte bulunuldu ve kit temini sonrası çalışmaya başlandı. Hastalar ile telefon ve posta aracılığıyla bağlantı kuruldu ve hastaneye çağrıldı. Klinik araştırmamız ve yapacağımız tetkikler hastalara anlatıldı ve onamları alındı. Hastaların ekzokrin ve endokrin yetmezlik ile ilgili klinik bulgularını verifiye etmek için sorular soruldu ve bunlar Subjektif Klinik Değerlendirme Formuna kaydedildi. Bu form ve sorular sorular kaynaklar bölümünün hemen ardında verilmiştir.

Çalışmamızda ekzokrin disfonksiyonu tespit için riski olmayan, random dışkı örneğinde rahatlıkla çalışılabilen, uygulaması kolay, duyarlı ve birçok referans laboratuvarında tercih edilen FPE - I testini kullandık. Hastalar bu amaçla random dışkı örneklerini getirdiler. Pankreatik enzim desteği alan hastalarda ilaç kesildi ve dışkı örnekleri ilacın kesilmesinden en az 1 ay sonra alındı. Bu dışkı örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D' da - 20 ° C' de saklandı. Bioserv Diagnostics marka ELISA kiti ile FPE - I çalışıldı. 200 µg elastase / g dışkı üzerindeki değerler normal ekzokrin pankreatik fonksiyon, 200 µg elastase / g dışkı altındaki değerler ekzokrin pankreatik disfonksiyon olarak tanımlandı (30).

Endokrin disfonksiyon tespiti için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) kullanıldı. Bu amaçla hastalardan kan örnekleri alındı. OGTT için hastalar 3 günlük karbonhidrattan zengin diet ve 12 saat açlık sonrası test için laboratuvara çağrıldı. Açlık kan şekeri ve 30. - 60. - 90. - 120. ve 180. dakikalarda kan şekeri düzeyleri tespit edildi. Öncesinde DM tanısı olan hastalara OGTT yapılmadı ve bu hastalar endokrin disfonksiyon yönünden değerlendirilmedi. OGTT değerlendirmesi Tablo - 5' e göre yapıldı.

Tablo - 5: OGTT değerlendirmesi

Kan şekeri	Normal değer	Diabetik
Açlık	70-105	> 126
Pik (30. 90. dakikalar)	< 200	> 200
120. dakika	< 126	> 200
180. dakika	70- 105	> 126

Bozulmuş glukoz toleransı 120. dakikada kan şekerinin 126 mg / dl ile 200 mg / dl arasında olması olarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar kaydedildi ve istatistiki analiz için saklandı.

Tüm testler ve anket değerlendirmesi 6 ay gibi bir süre içinde yapıldı. Hastalar klinik şiddet skorlamasına göre HAP ve AAP, Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulgularına göre NAP, Ödematöz Akut Pankreatit (ÖAP), klinik pankreatit tanısı almış ancak radyolojik görüntülemesi normal olarak bulunan hastalar şeklinde gruplandırıldı. Yine nekroz oranı ve lokalizasyonuna göre de gruplamalar yapıldı.

İstatistiki Analiz

İstatistiki analiz SPSS 13.0 for Windows (CHICAGO IL) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmadaki sayısal veriler ortalama, standart sapma, minimum - maximum değerleriyle verildi. Verilerin analizi için non - parametrik testlerden yararlandı. 3 grup arası karşılaştırmalarda Kruskal - Wallis, 2 grup arası karşılaştırmalarda Mann - Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değer olan değişkenlerin karşılaştırmaları Ki - Kare testiyle yapıldı. Çalışmada α anlamlılık düzeyi % 5 olarak belirlendi.

BULGULAR

Hastalara Ait Özellikler

Çalışmaya belirtilen dönemde AP tanısı ile başvurup, ulaşılan, çalışmaya katılmayı kabul eden 109 hasta alındı. Hastaların 58' i (% 53.2) erkek, 51' i (% 46.8) kadındı. Hastaların yaşları 19 ile 89 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 56.5 ± 15.7 olarak bulundu. Etyolojik nedenler; % 66 bilier, % 8.2 alkol, % 15.5 idiopatik, % 4.6 hiperlipidemi, % 2.7 ERCP ve %2.7 ilaca bağlı idi.

Klinik şiddet skorlaması yapılan hastaların % 35.8' i ağır, % 64.2' si hafif akut pankreatit idi. Radyolojik tanı olarak hastaların % 27.5' i nekrotizan, % 49.6' sı ödematöz gruptandı. % 22.9 hastada BT bulguları normaldi. AAP tanısı alan hastaların % 59' unda nekroz, % 36' sında ödem vardı. % 5 hastada ise BT bulguları normaldi. HAP tanısı alan hastaların % 57' sinden ödem, % 10' unda nekroz tespit edildi. Bu hastaların % 33' ünde BT normaldi. BT bulgularına göre nekrozu olan hastaların % 76.6' sı ağır, % 23.4' ü hafif akut pankreatit idi. Ödemi olan hastaların ise % 26' sı ağır, % 74' ü hafif akut pankreatit grubunda idi. BT' si normal olan hastaların ise sadece % 8' i ağır akut pankreatit idi. % 92' si ise HAP olarak değerlendirildi.

Beş hastaya (% 4.5) enfekte nekroz nedeniyle cerrahi (nekrozektomi + drenaj + irrigasyon + feeding jejunostomi), 17 hastaya pankreas psödokisti nedeniyle kistogastrostomi, kistoduodenostomi ya da kistojejunostomi, 7 hastaya da pankreatik ve peripankreatik abse nedeniyle girişimsel radyoloji eşliğinde perkutan abse drenajı uygulandı. Geri kalan 80 hastaya medikal destek tedavisi ve gerektiğinde (AAP' te ilk 72 saat içinde, bilirubinemi ve direkt bilirubin hakimiyetinde, kolestaz enzimleri arttığında) ERCP uygulandı.

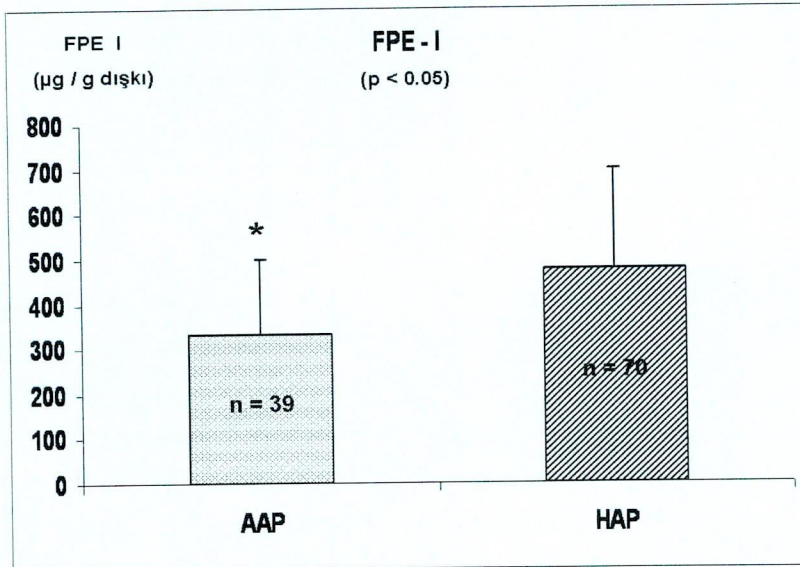
Akut Pankreatit Sonrası Ekzokrin Disfonksiyon

Tüm hastaların % 13.7' sinde ekzokrin disfonksiyon tespit edildi.

Radyolojik ve Klinik tanı grupları arasında subjektif ekzokrin disfonksiyon oranları ve aralarındaki ilişki Tablo - 6' da verilmiştir. Radyolojik ve Klinik tanı grupları arasında subjektif ekzokrin disfonksiyon bulguları açısından fark görülmedi.

Tablo - 6: Klinik tanı ve BT bulguları ile subjektif ekzokrin disfonksiyon (hastalara sorulan sorular neticesinde alınan cevaplara göre) arasındaki ilişki

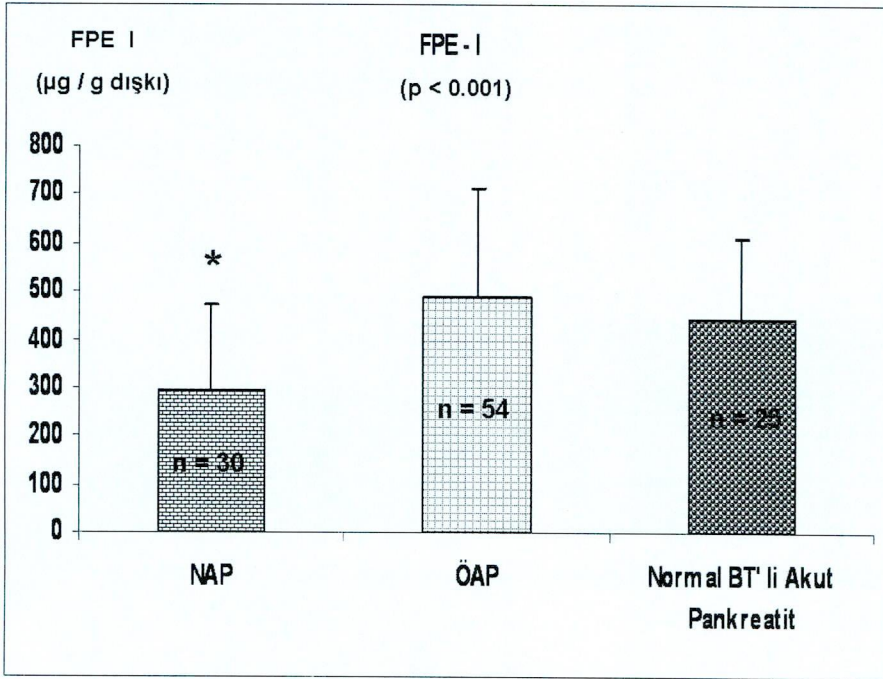
Klinik ve Radyolojik Tanı	Ekzokrin Disfonksiyon n (%)	p değeri
AAP	7 / 39 (% 17.9)	➤ 0.05
HAP	8 / 70 (% 11.4)	
NAP	8 / 30 (% 26.6)	> 0.05
ÖAP	5 / 54 (% 9.2)	
Normal BT' li AP	2 / 25 (% 8)	



n = Hasta sayısı

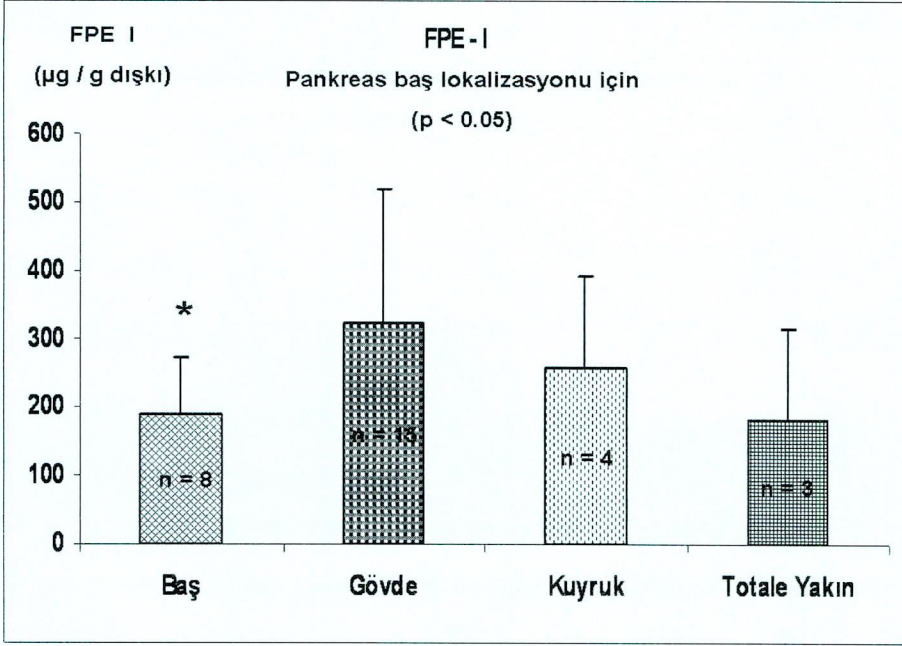
Şekil - 3: Hastalık şiddeti ile FPE - I değeri arasındaki ilişki

Hastalık şiddeti ile ekzokrin disfonksiyonun klinik bulguları arasında anlamlı ilişki bulunamamasına rağmen AAP' li hastalarda, HAP' li hastalara göre FPE - I değerleri daha düşüktü (Şekil - 3). AAP' li hastalarda FPE - I değerlerinin ortalama değer ve standart sapması $330.9 \pm 170.6 \mu\text{g} / \text{g}$ dışkı, HAP' li hastalarda $475.2 \pm 223 \mu\text{g} / \text{g}$ dışkı idi ve arada anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).



Şekil - 4: Radyolojik tanı grupları ile FPE - I değeri arasındaki ilişki

Aynı şekilde radyolojik tanıya göre ekzokrin disfonksiyonun klinik bulguları arasında da anlamlı ilişki bulunamamasına rağmen NAP' li hastalarda, diğerlerine göre FPE - I değerleri daha düşüktü (Şekil - 4). NAP' li hastalarda FPE - I değerlerinin ortalama değer ve standart sapması $292.43 \pm 178.78 \mu\text{g} / \text{g}$ dışkı, ÖAP' li hastalarda $487 \pm 226.21 \mu\text{g} / \text{g}$ dışkı, BT' si normal olan pankreatitli hastalarda ise $443.91 \pm 167.83 \mu\text{g} / \text{g}$ dışkı idi ve arada anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.001$).

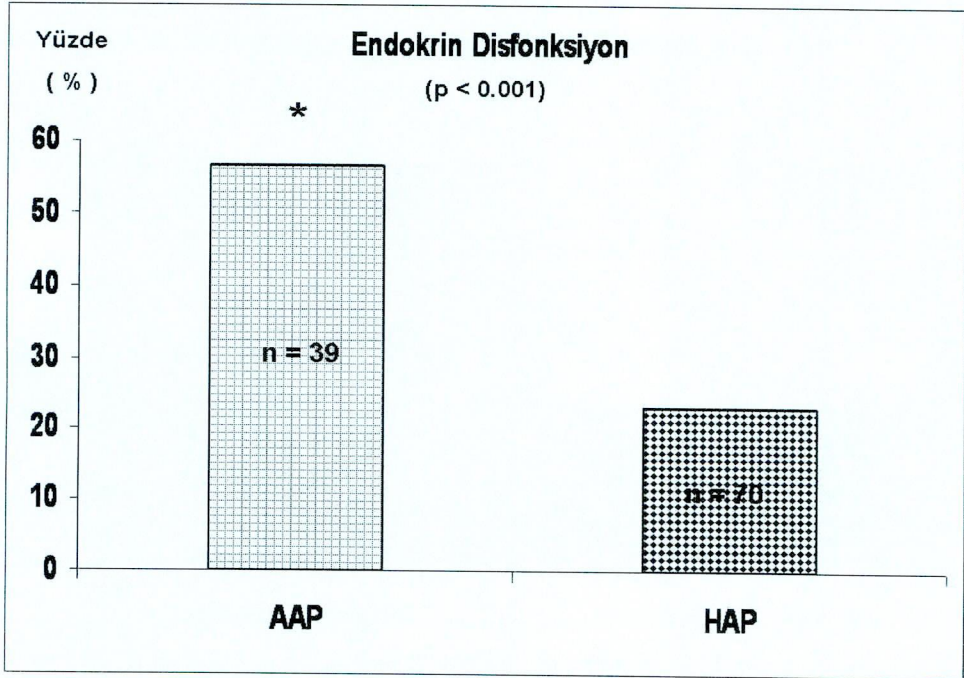


Şekil - 5: Nekroz lokalizasyonu ile FPE - I değeri arasındaki ilişki

Subjektif klinik değerlendirme ve FPE - I değerleri göz önüne alındığında **nekroz oranı ile ekzokrin disfonksiyon arasında ilişki saptanmadı**. Yine subjektif klinik değerlendirmede nekroz lokalizasyonu ile ekzokrin disfonksiyon arasında da ilişki bulunamadı. Ancak pankreas başında lokalize nekrozu olan hastalarda FPE - I değerleri diğerlerine göre daha düşüktü (Şekil - 5). Bu hastalarda FPE - I'in ortalama değer ve standart sapması 189.18 ± 82.77 $\mu\text{g} / \text{g}$ dışkı idi. FPE - I değerleri, pankreas gövde lokalizasyonlu nekrozu olan hastalarda 324.86 ± 194 $\mu\text{g} / \text{g}$ dışkı, pankreas kuyruk lokalizasyonlu nekrozu olan hastalarda 258.06 ± 134.63 $\mu\text{g} / \text{g}$ dışkı, totale yakın nekrozu olan hastalarda ise 181.12 ± 134.25 $\mu\text{g} / \text{g}$ dışkı olarak saptandı ve arada anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). FPE - I değeri literatürdeki eşik değer (200 $\mu\text{g} / \text{g}$ dışkı) altında olan hastalarda subjektif klinik değerlendirmeye göre ekzokrin disfonksiyon diğerlerine göre daha fazla değildi.

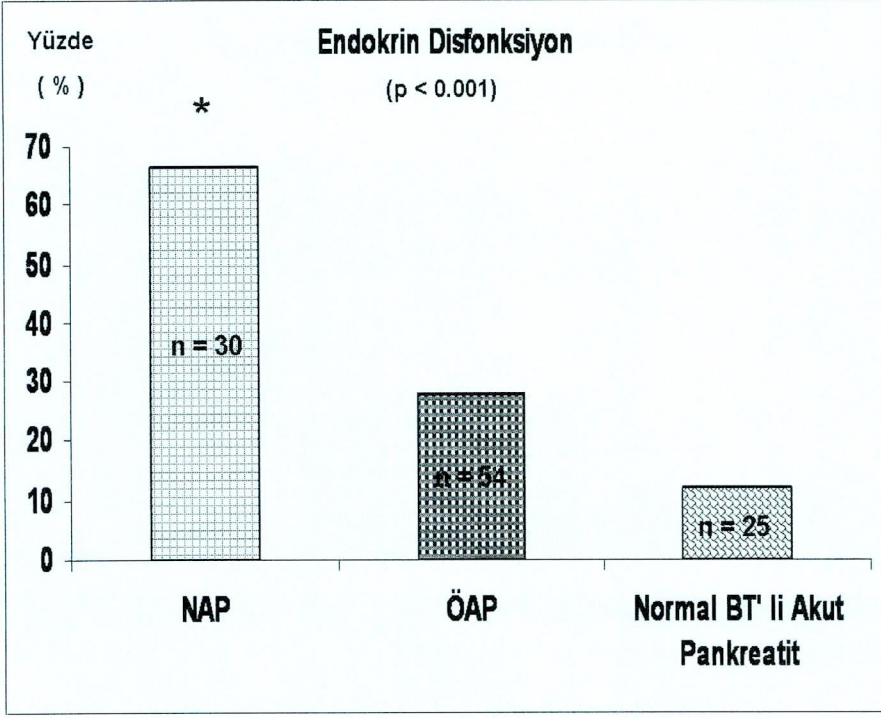
Akut Pankreatit Sonrası Endokrin Disfonksiyon

Tüm hastaların % 11.9' unda AP öncesi endokrin disfonksiyon yani DM mevcuttu. Geri kalan hastaların % 30.2' sinde DM, % 4.5' inde bozulmuş glukoz toleransı AP atağı sonrası oluştu. Bozulmuş glukoz toleransı OGTT sonrası 120. dakikada kan şekerinin 126 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olması olarak değerlendirildi. Sonuçta tüm hastaların % 34.7' sinde atak sonrası endokrin disfonksiyon tespit edildi. Bu oran AAP' te % 56.4, HAP' te ise % 23.2 olarak belirlendi (Şekil - 6).



Şekil - 6 : Hastalık şiddeti ile endokrin disfonksiyon arasındaki ilişki

AAP' te endokrin disfonksiyon görülme riski, HAP' e göre daha fazlaydı ($p < 0.001$). NAP' te endokrin disfonksiyon hastaların % 66.6' sında, ÖAP' te % 27.8' inde, BT' si normal olan hastalarda ise % 12' sinde görüldü (Şekil - 7).



Şekil - 7: Radyolojik tanı ile endokrin disfonksiyon arasındaki ilişki

NAP' te endokrin disfonksiyon görülme riski diğerlerine göre fazlaydı (p<0.001). Nekroz oranı ve lokalizasyonu ile endokrin disfonksiyon arasında ise ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

AP klinik tablosu değişken, enflamasyon ve sistemik proinflatuar sitokin salınımının olduğu bir mediatör hastalığıdır. Klinik tablo hastaların % 80 - 90' ında hafif seyreder (18). Yaklaşık % 15 - 20 hastada ise AAP gelişir, bu hastalarda komplikasyon gelişebilir, mortalite görülebilir. Tüm hastaların % 20 - 30' unda pankreasta nekroz gelişir (19). Çalışmamızda hasta popülasyonunun % 35.8' i AAP, % 27.5' i NAP idi. AAP oranının serimizde literatür ortalamasının üzerinde olması kliniğimizin referans merkezi olması dolayısıyla nispeten daha ağır hastaları kabul etmesi ile açıklanabilir. AP' te organın nekrozu, komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilidir. Nekroz oranı arttıkça lokal ve sistemik komplikasyon sıklığı da artabilir (18).

Günümüzde AP sonrası pankreas fonksiyonlarının iyileşip iyileşmediği ya da ne kadar iyileştiiği konusunda fikir birliği yoktur. Normal fonksiyonel duruma geri dönüşün olduğunu savunanların (22,24,44) karşısında uzun dönemde pankreatik fonksiyonel yetersizliğin oluşabildiği görüşünü benimseyenler de vardır (26 - 28). Aslında bu konu ile ilgili çok fazla yayın da yoktur. Yapılan çalışmalarda da hasta sayısının az olması, hasta dağılımının homojen olmaması, değerlendirmede kullanılan testlerin yöntem bakımından farklılıklar göstermesi ve etyolojik faktörlerin fonksiyonel değişimler üzerine etkili olması gibi birçok sorun sonuçların tartışmalı olmasına yol açmaktadır. Pankreas fonksiyonlarını net olarak gösteremeyen, sistematize edilmemiş testlerin kullanımı da hatalara ve tartışmalara yol açmaktadır (29). Çalışmamızda ekzokrin fonksiyonu değerlendirmede subjektif klinik değerlendirme ve duyarlılığı nispeten yüksek olan FPE - I' i kullandık. FPE - I testinin ilerlemiş hastalıkta duyarlılığı % 90, hafif ve orta dereceli hastalıkta % 60 - 70' lerdedir (41). Bu test de referans laboratuvarlarında uygulanan, uygulaması kolay olan bir test olmasına rağmen ideal test değildir. Ancak bilindiği gibi pankreas ekzokrin fonksiyonunu tam ve net olarak yansıtan bir test günümüzde yoktur. Disfonksiyon saptanan hastalar geç dönemde idi (minimum 34 ay - maximum 55 ay). Bu süreler kalıcı fonksiyon bozukluğunun tespiti için yeterlidir. Çünkü fibrozis bu dönem içinde tamamlanmış olur.

Literatürde uzun dönemde ekzokrin fonksiyonları değerlendiren çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar ile karşılaşılmaktadır. AAP' te ekzokrin disfonksiyon oranları % 11' den, % 80 - 85' lere kadar ulaşabilmektedir. HAP' te ise çalışmaların tamamına yakınında bu oran daha düşüktür (% 13 - 55) (23,30,34,36). Bozkurt ve ark.nın NAP' li 53 hastada 3 farklı zaman diliminde yapmış oldukları çalışmada atak sonrası 1. ayda hastaların % 74' ünde hafif - orta derecede, % 26' sında ağır pankreatik ekzokrin disfonksiyon tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 12. ayda hastaların % 84' ünde, 18. ayda hastaların % 81' inde hafif - orta derecede, % 6' sında ağır pankreatik ekzokrin disfonksiyon bildirilmiştir (45). AP sonrası normal ekzokrin pankreatik fonksiyon tespit ettiklerini bildiren çalışmalar da vardır. Bu konuda en dikkati çeken çalışmalardan olan Ibars ve ark. nın 63 olguluk serisidir ve olguların tamamında pankreatik ekzokrin fonksiyon normal olarak bulunmuştur (29). Bu konuda benzer sonuçlar bildiren başka çalışmalar da vardır (46 - 48). Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda çok geniş aralıkta, normal fonksiyondan, % 80' e varan oranlarda pankreatik ekzokrin disfonksiyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların sadece % 13.7' sinde pankreatik ekzokrin disfonksiyon tespit edildi. Bu oran subjektif klinik değerlendirme ile NAP' li hastalarda % 26.6, ÖAP' li hastalarda % 9.2, BT' si normal olan hastalarda ise % 8 idi. AAP' li hastaların % 17.9' unda, HAP' li hastaların ise % 11.4' ünde ekzokrin disfonksiyon bulundu. Tüm bu gruplar arasında ekzokrin disfonksiyon açısından fark bulunamadı. Yapılan çalışmalarda ele alınmayan diğer bir nokta nekroz oranı ve lokalizasyonunun pankreatik fonksiyonlar üzerine olan etkisidir. Çalışmamızda subjektif klinik değerlendirmede nekroz oranı ve lokalizasyonu bakımından ekzokrin disfonksiyonda bir fark yoktu. Ancak AAP' li hastalarda, NAP' li hastalarda ve pankreas başında lokalize nekrozu olan hastalarda FPE - I değerlerinin diğer hastalara göre daha düşük olduğu görüldü. Bu durum baş kısmında nekrozu olanlarda daha belirgin olup eşik değerin (200 µg / g dışkı) de altında idi. Görüldüğü gibi yüzdesel farklılıklar olsa da hastalık şiddeti ve nekroz oranına bağımlı olmaksızın belli oranlarda ekzokrin disfonksiyon ya da enzim eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedenini tam olarak ortaya koymak oldukça

zordur. Çünkü pankreatit geçirmiş hastalarda kontrol biyopsileri almak etik değildir. Diğer yandan doku içi mikrosirkülasyonu ölçerek organın perfüzyonu ve dolayısıyla fonksiyonunu tahmin etmek oldukça invaziv bir işlem olduğundan pratik değildir. Ancak yüksek düzeyde sitokin salınımının olduğu bir dokuda iyileşme sürecinde fibrozis ve buna bağlı da fonksiyonel hücre ünite kaybının olabileceğini tahmin etmek güç değildir. Literatürdeki verilere ve çalışmamızda çıkan sonuçlara bakıldığında AAP' li hastalarda, NAP' li hastalarda ve pankreas baş lokalizasyonunda nekrozu olan hastalarda AP sonrası uzun dönemde ekzokrin disfonksiyon gelişim riskinin daha fazla olduğu söylenebilir ve bu hastaların uzun dönemde ekzokrin disfonksiyon açısından tetkik edilmeleri gerekmektedir.

NAP' li hastalar ve nekrozektomi uygulanan hastalarda uzun dönemde daha fazla ekzokrin disfonksiyon görülmektedir. Boreham ve ark. yaptıkları çalışmada nekroz olan hastaların % 86' sında, olmayan hastaların ise % 13' ünde ekzokrin disfonksiyon tespit etmişler ve nekrozun ekzokrin disfonksiyon gelişimi açısından anlamlı risk teşkil ettiğini bildirmişlerdir (23). Reddy ve ark. nekrozektomi uyguladıkları hastaların % 50' sinde 6 ay sonra ekzokrin disfonksiyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir (49). Çalışmamızda NAP' li hastaların % 26.6' sında, nekrozektomi uyguladığımız hastaların ise % 40' unda ekzokrin disfonksiyon tespit edilmiştir. Bu hastalar da uzun dönemde ekzokrin disfonksiyon açısından tetkik edilmelidir. Serimizde bu gruptaki hastaların sayıları az olduğundan ekzokrin disfonksiyon gelişmesi açısından diğerleri ile karşılaştırma sağlıklı olmamıştır.

AP sonrası pankreatik enzim desteği, desteğin dozajı ve süresi ile ilgili bilgilerimiz çok azdır. Çalışmaya başladığımızda hastaların % 50.4' ü pankreatik enzim desteği almakta idi. İlaçların 1 ay önceden kesilmesine rağmen hastaların sadece % 12.8' inde ekzokrin disfonksiyona ait olabilecek semptomlar vardı. Ekzokrin disfonksiyon saptanan 15 hastanın sadece 3 tanesi pankreatik enzim desteği almamaktaydı. Dolayısıyla bu da hem subjektif değerlendirmenin ne kadar güvenilir olduğu konusunda kuşku uyandırmakta ve hem de enzim desteğine rağmen şikayetlerin var olması

enzim desteğinin de dozaj ve sıklığının sorgulanması gereğini ortaya koymaktadır.

Literatürde AP sonrası uzun dönemde endokrin disfonksiyon görölme oranı % 15 - 35 arasında değişmektedir (38). En geniş vaka serilerinden olan Kaya ve ark. 199 olguluk çalışmasında endokrin disfonksiyon oranı % 24 olarak bildirilmiştir (39). Bizim 109 olguluk çalışmamızda endokrin disfonksiyon oranı % 34.7 olarak tespit edilmiştir. Nekroz varlığında ve nekrozektomi uygulanan hasta grubunda atak sonrası endokrin disfonksiyon oranı % 50' lerin üzerine hatta % 70' lere çıkmaktadır (21,37,40). Bizim alışmamızda NAP' li hastaların % 66.6' sında endokrin disfonksiyon tespit edildi ve diğer hastalarla karşılaştırıldığında endokrin disfonksiyon açısından anlamlı fark olduğu görölüdü. Nekrozektomi uyguladığımız hastaların ise hepsinde endokrin disfonksiyon tespit edildi. AAP ve HAP karşılaştırıldığında, AAP' li hastalarda endokrin disfonksiyon gelişme riskinin daha fazla olduğu görölüdü. Bu durum benzer şekilde pankreatik fibrozis ile açıklanabilir. Nekroz oranı ve lokalizasyonu ile endokrin disfonksiyon arasındaki ilişki bulunamadı. Bunun sebebi nekrozu olan hasta sayısının az olması ya da Langerhans adacıklarının pankreasta yaygın olarak, her lokalizasyonda yerleşmiş olması olabilir. Dolayısıyla organın hasarsız alanlarındaki Langerhans adacıklarının endokrin fonksiyonu yerine getirdiği düşünülebilir ya da nekroz olmasa da enflamasyon sonrası gelişen fibrozis sonucu adacık fonksiyonlarında kayıp olabilmektedir. Olgu sayısının daha fazla olduğu serilerde nekroz oranı ve lokalizasyonu ile endokrin disfonksiyon arasındaki ilişki daha net ortaya konabilir.

Görölüdüğü gibi nekroz AP sonrası pankreatik disfonksiyon gelişimi için risk faktörüdür. Ancak nekroz olmadan da hastalarda uzun dönemde pankreatik disfonksiyon göröllebilmektedir. Bu durum; 1 - Pankreatik disfonksiyon tespitinde özellikle ekzokrin disfonksiyon için standardize edilmiş pankreas fonksiyonlarını net olarak belirleyebilen test günümüzde halen mevcut olmaması, 2 - Nekroz olmaksızın gelişen hücre hasarı (apoptozis) akut pankreatitin fizyopatolojisinde yer aldığından pankreatik disfonksiyon gelişiminin buna bağlanabilmesi, 3 - Nekahat döneminde

gelişen fibrozise sekonder ultrastrüktürel morfolojik değişimler (özellikle duktal sistemde) disfonksiyonun sebebi olabilir, 4 - Rekürren ataklar pankreastaki morfolojik ve fonksiyonel değişimlerin kaynağı olabilir şeklinde açıklanabilir. Nekrozektomi uygulanan hastalarda ise hem hücre kaybı hem de morfolojik değişimler disfonksiyonun sebebidir.

Nekroz lokalizasyonunun AP' te klinik süreç ve uzun dönem komplikasyonları ile ilişkisini ele alan çalışma yok denecek kadar azdır. Kemppainen ve ark. (50) yaptıkları çalışmada pankreas baş ve gövdedeki nekrozun komplikasyon riskini daha fazla arttırdığını bildirmişler, bunu proximal obstruksiyon ya da destruksiyonun distal oklüzyona göre hastalık şiddetini ve komplikasyonları arttırmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da Kemppainen ve ark. destekler tarzda pankreas başında lokalize nekrozu olan hastalarda FPE - I değerleri daha düşük bulundu. Proksimal obstruksiyon ya da destruksiyon bize göre de pankreatik hasarı ve uzun dönem komplikasyonlarını arttırmaktadır.

Sonuç olarak AAP' li hastalarda, NAP' li hastalarda, nekrozektomi uygulanmış ve pankreas proximal kesiminde nekroz ya da destruksiyon saptanan hastalarda uzun dönemde pankreas fonksiyonları ve yaşam kaliteleri değerlendirilmelidir. Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalar DM açısından takibe alınmalıdır. DM saptanan hastalarda insülin ihtiyacı değerlendirilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. Ekzokrin disfonksiyon saptanan hastalarda ise enzim desteğine devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In : Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 16 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.116 - 25.
2. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton & Lande; 1997. p. 1899 - 1905.
3. D. A. O'Reilly and A. N. Kingsnorth. A brief history of pancreatitis. J.R Soc. Med. 2001 March; 94(3): 130 - 32.
4. P. G. Lankisch, H. Buschmann - Kaspari, J. Otto, K. Schröder and H. Koop. Correlation of pancreatic enzyme levels with the patient's recovery from acute edematous pancreatitis. Journal of Molecular Medicine Springer Berlin / Heidelberg 1990 June; 68(11): 1432 - 40.
5. Timothy B Gardner, MD, Acute Pancreatitis, eMedicine Specialties, July 20, 2006.
6. Amanda M Ackermann and Maureen Gannon. Molecular regulation of pancreatic b-cell mass development, maintenance, and expansion Journal of Molecular Endocrinology (2007) 38, 193 - 206.
7. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549 - 55.
8. Guyton & Hall. Pancreas. Textbook of medical physiology. 11th ed. London: W.B. Saunders Company; July 2005.
9. Miguel Perez - Mateo. How We Predict the Etiology of Acute Pancreatitis? JOP. J Pancreas 2006; 7(3): 257 - 61.
10. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Ann Chir 1993; 47: 537 - 41.
11. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet. 2008 Jan 12; 371(9607): 143 - 52.
12. Frossard JL, Hadengue A. Acute pancreatitis: new physiopathological concepts. Gastro Clin Biol 2001; 25: 164 - 76.
13. Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, et al. The role of intracellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis - associated lung injury. Gastroenterology 1999; 116: 694 - 701.
14. Poch B, Gansauge F, Rau B, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen - derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. FEBS Lett 1999; 461: 268 - 72.
15. Pastor CM, Matthay M, Frossard JL. Pancreatitis - associated lung injury: new insights. Chest 2003; 124: 2341 - 51.
16. Max G Bachem, Zhengfei Zhou, Shaoxia Zhou and Marco Siech. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 21 (2006). 92 - 6.
17. Shimizu K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar; 23 Suppl 1: S 119 - 21.

18. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg.* 1997 Feb; 21(2): 130 - 5.
19. Stefan Heinrich, MD, Markus Schafer, MD, Valentin Rousson, PhD, and Pierre-Alain Clavien, MD, PhD Evidence - Based Treatment of Acute Pancreatitis. *Ann Surg.* 2006 February; 243(2): 154 - 68.
20. Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 279 - 88.
21. Bavare C, Prabhu R, Supe A. Early morphological and functional changes in pancreas following necrosectomy for acute severe necrotizing pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 203 - 5.
22. Angelini G, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Long - term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion.* 1993; 54: 143 - 7.
23. Boreham B, Ammori BJ. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003; 3: 303 - 8.
24. Mitchell CJ, Playfort MJ, Kelleher J, McMahon MJ. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gasroenterol* 1983; 18: 5 - 8.
25. Singer MV, Gyr K, Sarles H: Revised classification of pancreatitis: Report of the Second International Symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France, March 28 - 30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683 - 5.
26. Büchler M, Malfertheiner P, Block S, Maier W, Beger HG. Morphologic and functional changes in the pancreas following acute necrotizing pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 1985 Feb; 23(2): 79 - 83.
27. Büchler M, Hauke A, Malfertheiner P. Follow up after acute pancreatitis: morphology and function. In: Berger HG, Büchler M, eds. *Acute pancreatitis.* Berlin / Heidelberg: Springer-Verlag, 1987: 367 - 74.
28. Seidensticker F, Otto J, Lankisch PG. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete. *Int. J. Pancreatol* 1995; 17: 225 - 9.
29. Ibars EP, Sanchez de Rojas EA, Quereda LA, et al. Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: does it change? *World J Surg.* 2002 Apr; 26(4): 479 - 86.
30. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP - 2006 Sep 10;* 7(5): 447- 53.
31. Endlicher E, Volk M, Feuerbach S, et al. Long-term follow-up of patients with necrotising pancreatitis treated with percutaneous necrosectomy. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 2225 - 8.
32. John KD, Segal I, Hassan H, Levy RD, Amin M. Acute pancreatitis in Sowetan Africans. A disease with high mortality and morbidity. *Int J Pancreatol.* 1997 Apr; 21(2): 149 - 55.

33. Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 55 - 8.
34. Tsiotos GG, Luque de León E, Sarr MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg*. 1998; 85: 1650 - 3.
35. Andersson E, Andersson R. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Nov; 39(11): 1035 - 9.
36. Appelros S, Lindgren S, Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2001; 167: 281 - 6.
37. Buscher HC, Jacobs ML, Ong GL, van Goor H, Weber RFA, Bruining HA. Beta-cell function of the pancreas after necrotising pancreatitis. *Dig Surg* 1999; 16: 496 - 500.
38. Malecka - Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, Drzewoski J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1707 - 12.
39. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 14; 13(22): 3090 - 4.
40. Sabater L, Pareja E, Aparisi L, et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas*. 2004 Jan; 28(1): 65 - 68.
41. Chowdhury RS, Forsmark CE. Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 733 - 50.
42. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, et al. Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42(2): 222 - 6.
43. Luth S, Teyssen K, Forssmann K, et al. Fecal elastase - 1 determination: 'Gold Standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol* 2001; 10: 1092 - 99.
44. Glasbrenner B, Büchler M, Uhl W, et al. Exocrine pancreatic function in the early recover phase of acute edematous pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1992; 4: 563.
45. Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1993; 40(suppl.1): 60 - 4.
46. Angelini G, Pederzoli P, Caliari S, et al. Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4 - year follow-up. *Digestion*. 1984; 30(3): 131 - 7.
47. Seligson U, Ihre T, Lundh G. Prognosis in acute haemorrhagic, necrotizing pancreatitis. *Acta Chir Scand*. 1982; 148(5): 423 - 9.
48. Huang YT, Liu Q, Zhang BS. Long - term results of surgical treatment for acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 1993 Jul; 106(7): 500 - 3.
49. Reddy Mettu Srinivas, Singh Sumitroj, Singh Rajinder, Singh Kartar, Singh Gurpreet . Morphological and functional outcome after pancreatic necrosectomy and lesser sac lavage for necrotizing pancreatitis *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 217 - 20.

50. Kemppainen E, Sainio V, Haapiainen R, et al. Early localization of necrosis by contrast - enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. Br J Surg. 1996 Jul; 83 (7): 924 - 9.

Subjektif Klinik Değerlendirme Formu

Hasta Adı,Soyadı :

- Yaşı:

- Protokol No:

- Pankreatitin tipi:a-) Ödematöz Pankreatit

b-) Nekrotizan pankreatit

1-) Nekroz oranı ; < %30

2-) Nekroz oranı ; % 30-50

3-) Nekroz oranı ; > %50

c-) Klinik pankreatit tanısı almış, BT'si normal olan hasta

- Pankreatit sonrası şeker hastalığı gelişti mi?

a-) Evet b-) Hayır c-) Hiç ölçtürmemiş d-) Zaten DM vardı.

- Pankreatit sonrası karın ağrısı (epigastrium, sol üst kadran, sırta ve bele vuran ağrı), karında şişkinlik, yağlı ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi şikayetleriniz oldu mu?

a-) Evet b-) Hayır

- Pankreatit sonrası hiç pankreatik enzim preparatı kullandınız mı?

a-) Evet b-) Hayır

- Pankreas enzim preparatı kullandıysanız ne kadar süre ile kullandınız?

- Ne kadar zamandır pankreas enzim preparatı takviyesi almıyorsunuz?

- Pankreatit sonrası ne kadar süre ile size önerilen şekilde beslendiniz?

- OGTT testi; a-) Pozitif b-) Negatif

- Dışkıda FPE - I testi ;

a-) Referans sınır ; b-) Test sonucu ;c-) Pozitif d-) Negatif

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğimi tüm yönleri ile geliőtirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup, yetişmemde emeği geçen tüm Genel Cerrahi A.D öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda bu süreçte her zaman yanımda olan aileme, dostlarıma ve sevgili eşime de teşekkür ederim.

Dr.Gökhan GARİP

ÖZGEÇMİŞ

19 Ekim 1978 Bursa doğumluyum. İlköğrenimimi Sakarya İlkokulunda, ortaöğrenimimi Hürriyet Lisesinde, lise öğrenimimi Osmangazi lisesinde tamamladım. 1995 ÖSS-ÖYS sınavı sonrası 1 Ekim 1995' de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 31 Temmuz 2001'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden Tıp Doktoru ünvanı alarak mezun oldum. 2002 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrası 6 Ocak 2003' de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D' da araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime ve aktif hekimlik yaşamıma başladım.

Dr.Gökhan GARİP